

# REVISTA

## DE LA

# FACULTAD DE MEDICINA

VOLUMEN 34

ABRIL - JUNIO DE 1966

2

### EFFECTO DE SUBSTRATOS DE LA TIROSINASA SOBRE EL CRECIMIENTO DEL MELANOMA DE GREENE DEL JAMSTER SIRIO (*Mesocricetus auratus*) \*

Por

José Perea-Sasiain \*\*

#### INTRODUCCION

En el proceso de oxidación de la L-tirosina a melanina (1, 2) son notables dos productos intermediarios inestables: la DOPA<sup>1</sup>-quinona (I) y el DOPAcromo (II). Es evidente que estos compuestos no inhiben el crecimiento de las células del melanoma. Sin embargo, Chevremont (3) describió la acción mitotóxica de los compuestos de oxidación de la adrenalina: adrenocromo (III) y adrenolutina

(IV) sobre fibroblastos en cultivo de tejidos.

Riley (4) planteó la posibilidad de una "quimioterapia racional" del melanoma utilizando la orto-fenilendiamina. Otros autores (5, 6) han hecho indicaciones al respecto. Personalmente hemos estado interesados en encontrar un sustrato del sistema oxidativo fenolásico (tirosinasa) (2) del melanocito, capaz de generar productos tóxicos, según el concepto de "síntesis" letal de Peters (7).

Aun cuando la especificidad de la tirosinasa del melanoma es mayor (8) que la de los vegetales (1), encontramos (9) que es capaz de oxidar rápidamente algunos derivados metilados en la cadena lateral de la DOPA<sup>1</sup> y, más lentamente, ciertos análogos de la adrenalina (8, 9).

\* Este trabajo fue realizado con la ayuda parcial de la donación CA 06273 PHS del National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Md., USA.

\*\* Profesor Asistente, Departamento de Morfología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional. Dirección postal: Apartado aéreo 11407, Bogotá 2, Colombia.

<sup>1</sup> Abreviación de beta-3, 4, dihidroxifenilalanina.

## MATERIALES Y METODOS

El melanoma del jámster dorado fue un obsequio del doctor Greene (10). Era un tumor uniformemente melanótico. Los jámsters transplantados provenían de nuestra colonia (11) y tenían un peso entre 98 y 196 g. y una edad superior al año.

La *alfa* y N-metil DOPA fueron obsequiadas por el doctor Karl Pfister, de Merck, Sharp & Dohme, Rahway, N. J., USA; la epinina, en forma de su clorhidrato, por el doctor E. J. de Beer, de Burroughs Wellcome & Co. USA, Tuckahoe, N. Y., el D-isoproterenol, como su bitartrato, por los Laboratorios Recordati, de Milán, Ita-

lia. La D-adrenalina, base libre, fue adquirida en K & K Laboratories, Jamaica, N. Y., USA.

Se tomaron 45 jámsteres sirios (36 hembras y 9 machos) transplantados tres semanas antes con inóculos de melanoma que medían 1 - 1,5 mm. de lado utilizando una aguja 15. Los tumores se midieron en sus diámetros mayor y el perpendicular a éste, con un calibre el día antes de iniciar las inyecciones; los animales se ordenaron siguiendo el valor numérico de la adición de estos diámetros y se distribuyeron en 6 grupos en forma alterna. Se aislaron en cajas individuales y se inyectaron diariamente así:

Grupo	Sustancia	Dosis
1	Control - Cloruro de sodio, 0.9% en agua	5 ml/Kg
2	<i>alfa</i> -metil DOPA en solución salina 20 mg/ml	100 mg/Kg
3	N-metil DOPA en solución salina 10 mg/ml	50 mg/Kg
4	D-adrenalina 25 mg/ml en solución salina	12.5 mg/Kg
5	D-isoproterenol bitartrato en solución salina 10 mg/ml	50 mg/Kg
6	Epinina, clorhidrato, en solución salina 6 mg/ml	3 mg/Kg

Las soluciones se prepararon inmediatamente antes de su uso y se aplicaron por vía subcutánea a distancia del tumor.

Al término de 2 semanas de tratamiento (cinco después del trasplante) se mataron los animales con éter, se hizo la autopsia y se pesaron los melanomas en una balanza Mettler P-120 exacta al centígramo.

## RESULTADOS

El peso promedio de los jámsteres y tumores está indicado en el cuadro N° 1, lo mismo que el promedio de las dimensiones al iniciar el tratamiento.

CUADRO N° 1

Grupo	1	2	3	4	5	6
Peso promedio jámsteres	142,5 g	133,7	127,6	133,3	136,4	137
Tamaño inicial promedio de los tumores	43,3 mm	45,4	49,4	40,6	41,9	43,3
Peso final promedio de los tumores	15,45 g	16,58	18,81	8,31	4,74	11,46
Desviación standard del peso de tumores	4,33	8,00	9,53	4,91	1,65	2,84

Las inyecciones fueron bien toleradas por todos los grupos excepto el 5, tratado con D-isoproterenol; con esta sustancia los jámsteres mostraron agitación, taquicardia y, más adelante, pérdida de peso, aspecto y comportamiento anormal. 3 de los 6 animales murieron o fueron sacrificados en los últimos días de la segunda semana. En la autopsia los riñones aparecían grandes, pálidos y con superficie irregularmente granular. En el grupo tratado con D-adrenalina murió un jámster antes de concluir el ensayo. En los demás grupos, los animales mostraron las alteraciones propias al tamaño alcanzado por el tumor.

Se encontraron siembras superficiales en el peritoneo de un jámster en cada uno de los grupos 2, 4 y 5, y en este último un animal mostró 3 metástasis puntiformes al pulmón.

#### COMENTARIO

El escaso número de animales utilizado en cada grupo, el conocer el curso individual de cada jámster y la gran desviación standard en los grupos, no permite dar valor estadístico a los resultados. La diferencia entre el peso de tumores de los grupos 4, 5 y 6, puede estar en relación con efectos tóxicos generales, evidentes en el grupo 5, pues en éste, aun cuando el peso

final del tumor fue modificado, se conservó en un animal la capacidad de extensión peritoneal y en otro de dar metástasis a pulmón.

#### RESUMEN

El peso de melanomas de Greene en jámsteres sirios inyectados s. c. con los derivados *alfa*- (100 mg/Kg) y N- (50 mg/Kg) metilados de la DOPA (*beta*- 3, 4 dihidroxifenilalanina) no mostró diferencia con los controles; los tumores en tres grupos tratados con análogos de la adrenalina mostraron menor peso en el inyectado con D-isoproterenol bitartrato (50 mg/Kg) y sólo diferencias pequeñas con D-adrenalina (12,5 mg/Kg) y epinina (3 mg/Kg).

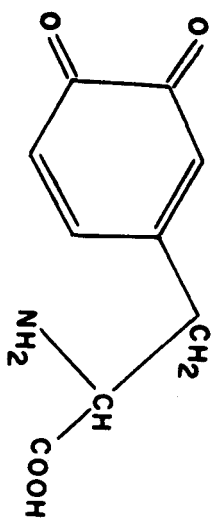
#### SUMMARY

No differences in the weight of the Syrian hamster Greene melanoma were observed following the subcutaneous injection of the *alpha*- (100 mg/Kg) and N- (50 mg/Kg) methyl derivatives of DOPA. The tumors of three groups treated with adrenaline analogs showed lower weights for D-isoproterenol (50 mg/Kg) and only minor differences for D-adrenaline (12,5 mg/Kg) and epinine (3 mg/Kg).

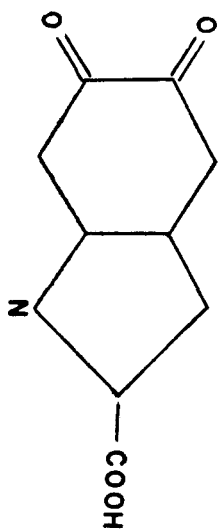
#### BIBLIOGRAFIA

1. Raper, H. S. — *Physiol. Rev.* 8: 245, 1928.
2. Lerner, A. B. y Fitzpatrick, T. B. — *Physiol. Rev.* 30: 91, 1950.
3. Chevrement, M. y Chevremont-Comhaire, S. — *Arch. Biol.* 64: 399, 1953.
4. Riley, V. — *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 2: 339, 1958.
5. Vermel, E. M., citado por Ivanov, I. I. *Vop. Onkol.* 6: 88, 1960. Resumen en *Cancer Chem. Abstr.* 1: número 2335, 1960.
6. Hochstein, P. y Cohen, G. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 100: 876, 1963.
7. Peters, R. — *Endeavour* 13: 147, 1954.
8. Lerner, A. B.; Fitzpatrick, T. B.; Calkins, E. y Summerson, W. H. — *J. Biol. Chem.* 191: 799, 1951.
9. Perea-Sasiain, J. — Por publicar.
10. Greene, H. S. N. — *Cancer Res.* 18: 422, 1958.
11. Perea-Sasiain, J. — *Rev. Hosp. San Juan de Dios (Bogotá)*, en publicación.

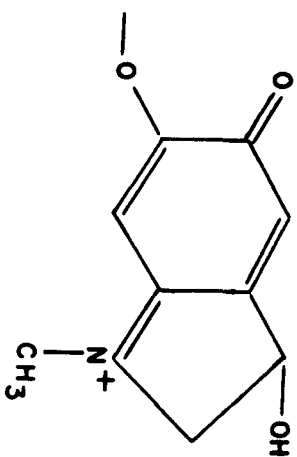
I



II



III



IV

